



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان کرمان  
دانشکده پزشکی مهندس افضلی پور

پایان نامه  
جهت دریافت درجه ی دکتری تخصصی داخلی

عنوان:  
بررسی تاثیر مت آمفتامین بر خصوصیات هیستوپاتولوژیکی بافت کبد و پانکراس و میزان آنزیمهای  
کبدی (AST, ALT و آمیلاز) در موش های صحرایی نر بالغ

استاد راهنما:  
دکتر علی سعیدپور

اساتید مشاور:  
دکتر بیژن احمدی  
دکتر علی اکبر خالصی

پژوهش و نگارش:  
دکتر نفیسه صوری

زمستان ۱۳۹۹



**Kerman University of Medical Sciences  
And Health Systems**

**Thesis  
To receive an internal doctorate degree**

**Title:  
The effect of methamphetamine on histopathologic properties of liver  
and pancreatic tissues and the level of liver enzymes (AST, ALT and  
amylase) in adult male rats**

**Supervisors:  
Dr. Ali Saeedpour**

**Advisor:  
Dr. Bijan Ahmadi  
Dr. Ali Khalasi**

**Research and writing:  
Dr. Nafiseh Sovari**

**2020**

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده فارسی .....	۶
چکیده انگلیسی .....	۸
فصل اول .....	۱
مقدمه .....	۱
۱-۱- مقدمه .....	۲
۱-۲ هدف کلی .....	۵
۱-۳ اهداف اختصاصی .....	۵
۴-۱ هدف کاربردی .....	۶
۵-۱ سوالات و فرضیات .....	۶
فصل دوم .....	۹
مروری بر مطالعات انجام شده .....	۹
۱-۲ آفتامین ها .....	۱۰
۱-۱-۲ شیوع مصرف آفتامین ها .....	۱۰
۲-۱-۲ سوء مصرف و وابستگی به آفتامین ها .....	۱۱
۲-۱-۳ زیانهای وابستگی به آفتامین .....	۱۱
۲-۱-۴ تاریخچه مت آفتامین .....	۱۲
۲-۱-۵ ویژگیها و تأثیرات مت آفتامین .....	۱۳
۲-۲ کبد .....	۱۶
۲-۲-۱ کالبد شناسی کبد .....	۱۶
۲-۲-۲ کبد انسان .....	۱۸
۳-۲-۲ بیماری های کبد .....	۲۰
۴-۲-۳ آنزیم های کبدی .....	۲۱
۳-۲ پانکراس .....	۲۵
۱-۲-۳ رشد و نمو پانکراس .....	۲۶
۲-۲-۳ وظایف پانکراس .....	۲۶
۳-۲-۳ مواد ترشحی از پانکراس .....	۲۸
۲-۱۱ مروی بر مطالعات پیشین .....	۳۲
۱-۱۱-۲ مطالعات داخل کشور .....	۳۲
۲-۱۱-۲ مطالعات خارج کشور .....	۳۵
فصل سوم .....	۳۷
مواد و روش ها .....	۳۷
۱-۳ حیوانات .....	۳۸
۲-۳ گروههای آزمایش .....	۳۸
۳-۳ وسایل و مواد مورد استفاده .....	۳۹

۳-۳-۱	مواد، وسایل و امکانات لازم برای اتاق حیوانات	۳۹
۳-۳-۲	مواد، وسایل و دستگاه‌های لازم جهت تهیه دارو	۳۹
۳-۳-۳	وسایل مورد نیاز جهت تزریق دارو	۳۹
۳-۳-۴	وسایل مورد نیاز جهت تشریح	۳۹
۳-۳-۵	مواد، وسایل و دستگاه‌های مورد نیاز جهت تهیه لام و مطالعه لام و بافت‌ها	۳۹
۳-۴	آماده سازی بافت جهت مطالعه میکروسکوپی	۴۰
۳-۵	روش بررسی هیستولوژیکی نمونه‌ها	۴۱
۳-۶	خون گیری و سنجش هورمونی	۴۱
۳-۷	چگونگی بررسی آماری نتایج	۴۱
۳-۸	ملاحظات اخلاقی	۴۱
۳-۹	محدودیت‌های اجرایی طرح	۴۱
	فصل چهارم	۴۲
	نتایج	۴۲
۴-۱	نتایج بررسی آنزیم‌های کبدی (ALT, AST و آمیلاز)	۴۳
۴-۱-۱	نتایج بررسی آنزیم ALT	۴۳
۴-۲	نتایج بررسی هیستوپاتولوژیکی	۴۵
۴-۲-۱	نتایج بررسی هیستوپاتولوژیکی بافت کبد	۴۶
۴-۲-۱	نتایج بررسی هیستوپاتولوژیکی بافت پانکراس	۴۷
	فصل پنجم	۴۸
	بحث و نتیجه گیری	۴۸
۵-۱	نتیجه گیری	۵۰
۵-۲	پیشنهادهات:	۵۰
	منابع و مأخذ	۵۱
	منابع	۵۲

## فهرست جداول

- جدول ۴-۱: تغییرات آنزیم ALT در گروه های مختلف ..... ۴۳
- جدول ۴-۲: تغییرات آنزیم AST در گروه های مختلف ..... ۴۴
- جدول ۴-۳: تغییرات آنزیم آمیلاز در گروه های مختلف ..... ۴۵

# چکیده فارسی

## خلاصه

زمینه و هدف: مت آمفتامین (METH) به عنوان یک داروی روان تحریک کننده اعتیاد آور و سو ab استفاده شده گسترده بر اندام های بدن. در این مطالعه ، ما اثر دولت METH را به مدت ۷ ، ۱۴ و ۲۸ روز بر تغییرات بافت شناختی و عملکردی کبد و پناس موش صحرایی نر بالغ بررسی کردیم.

روش ها: در این مطالعه تجربی ، موش های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به طور تصادفی به دو گروه کنترل (بدون درمان) ، وسایل نقلیه (به مدت ۷ ، ۱۴ یا ۲۸ روز نمک نمک دریافت کردند) و METH (METH (۵ میلی لیتر بر کیلوگرم ، IP) به مدت ۷) تقسیم شدند ، ۱۴ یا ۲۸ روز) نمونه برداری از بافت کبد و پانکراس پس از زمان ذکر شده برای هر گروه انجام شد ، برشهای بافتی با استفاده از روش H&E رنگ آمیزی و از نظر تغییرات ساختاری مورد ارزیابی قرار گرفت و همچنین فاکتور بیوشیمیایی آنزیمهای SGOT، SGPT و آمیلاز ارزیابی شد. برای مطالعه بافت شناسی ، مورد مطالعه قرار گرفت. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ با استفاده از نرم افزار SPSS و ANOVA یک طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $P < 0.05$  از نظر آماری معنادار بود.

یافته ها: این مطالعه نشان داد که METH در مقایسه با گروه شاهد ، تغییر ساختاری قابل توجهی در کبد و پانکراس در گروه های تحت درمان با METH ایجاد کرده است. تغییرات عملکردی به زمان درمان بستگی دارد ، به طوری که در مصرف داروهایی که زمان کمتری مصرف می کنند ، اثرات مضر بیشتری دارند که پس از مصرف زمان بیشتر به دلیل هم ترازای سلول ها ، آنزیم ها به حد طبیعی نزدیک می شوند.

نتیجه گیری: داده ها اثرات سوء verse تجویز مت آمفتامین (به مدت ۷ ، ۱۴ و ۲۸ روز) بر ساختار کبد و لوزالمعده موش و آنزیم های آنها ( SGPT، SGOT و آمیلاز) را نشان داد. مکانیسم (های) اساسی نیاز به بررسی بیشتر دارد.

کلمات کلیدی: مت آمفتامین، شاخص بافت شناسی، کبد؛ پانکراس

# چکیده انگلیسی



## **Abstract**

**Background:** Methamphetamine (METH) as a widely addictive and abused psychostimulant drug that effects on organs of body. In this study, we investigated the effect of METH administration for 7, 14 and 28 days on histological and functional changes of liver and pencease of adult male rats.

**Methods:** In this experimental study, adult male Wistar rats were randomly divided into control (received no treatment), Vehicle (received saline for 7, 14 or 28 days) and METH (received METH (5 ml/kg, IP) for 7, 14 or 28 days). Tissue sampling of the liver and pancreas were done after the mentioned time for each group, tissue slices were stained by H&E technique and evaluated for structural changes and also evaluation biochemical factor including SGPT, SGOT and amylase enzymes. For histological study, were studied. Data were analyzed by one-way ANOVA, using SPSS software version 20. P-value <0.05 was considered statistically significant.

**Results:** This study showed that METH caused a significant structural change in liver and pancreas in METH-treated groups compared with the control. The functional changes depend on time of treated, So that in less time consuming medications, the more harmful effects are that after more time consuming due to the alignment of the cells the enzymes become closer to normal.

**Conclusion:** The data showed the adverse effects of methamphetamine administration (for 7, 14 and 28 days) on rat's liver and pancreas structure and their enzymes (SGPT, SGOT and amylase). The underlying mechanism(s) needs further investigation0.

**Key Words:** Methamphetamine, Histological index, Liver; Pancreas;

## منابع و مأخذ

**References:**

1. Darke S, Duflou J, Kaye S. Prevalence and nature of cardiovascular disease in methamphetamine-related death: a national study. *Drug Alcohol Depend.* 2017;179:174–9.
2. Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, Wilson DM, Segal JI, Jorden M, et al. Features and outcomes of methamphetamine-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):788–800.
3. Mokhtari T, Sheikhezadi A, Hassanzadeh G, Safari M, Sheikhabahaei F, Faghir-Ghanesefat H, et al. Potential adverse effects of amphetamines on kidney; a narrative review on current knowledge. *J Ren Inj Prev.* 2018;7(4):218–23.
4. Saberi A, Sepehri G, Safi Z, Razavi B, Jahandari F, Divsalar K, et al. Effects of Methamphetamine on Testes Histopathology and Spermatogenesis Indices of Adult Male Rats. *Addict Heal.* 2017;9(4):199.
5. Abbruscato TJ, Trippier PC. DARK classics in chemical neuroscience: methamphetamine. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(10):2373–8.
6. Richards JR, Harms BN, Kelly A, Turnipseed SD. Methamphetamine use and heart failure: Prevalence, risk factors, and predictors. *Am J Emerg Med.* 2018;36(8):1423–8.
7. Nudmamud-Thanoi S, Thanoi S. Methamphetamine induces abnormal sperm morphology, low sperm concentration and apoptosis in the testis of male rats. *Andrologia.* 2011;43(4):278–82.
8. Mori T, Iwase Y, Saeki T, Iwata N, Murata A, Masukawa D, et al. Differential activation of dopaminergic systems in rat brain basal ganglia by morphine and methamphetamine. *Neuroscience.* 2016;322:164–70.
9. Moszczynska A, Flack A, Qiu P, Muotri AR, Killinger BA. Neurotoxic methamphetamine doses increase LINE-1 expression in the neurogenic zones of the adult rat brain. *Sci Rep.* 2015;5:14356.
10. Halpin LE, Gunning III WT, Yamamoto BK. Methamphetamine causes acute hyperthermia-dependent liver damage. *Pharmacol Res Perspect.* 2013;1(1).
11. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Shumay E, Telang F, Thanos PK, et al. Distribution and pharmacokinetics of methamphetamine in the human body: clinical implications. *PLoS One.* 2010;5(12):e15269.
12. Kobayashi T, Yamaguchi T, Hamanaka S, Kato-Itoh M, Yamazaki Y, Ibata M, et al. Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells. *Cell.* 2010;142(5):787–99.
13. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017;8(1):10.
14. Li S, Tan H-Y, Wang N, Zhang Z-J, Lao L, Wong C-W, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int J Mol Sci.* 2015;16(11):26087–124.

15. Pourahmad J, Eskandari MR, Nosrati M, Kobarfard F, Khajeamiri AR. Involvement of mitochondrial/lysosomal toxic cross-talk in ecstasy induced liver toxicity under hyperthermic condition. *Eur J Pharmacol.* 2010;643(2–3):162–9.
16. Brown JM, Yamamoto BK. Effects of amphetamines on mitochondrial function: role of free radicals and oxidative stress. *Pharmacol Ther.* 2003;99(1):45–53.
17. Nakagawa Y, Suzuki T, Tayama S, Ishii H, Ogata A. Cytotoxic effects of 3, 4-methylenedioxy-N-alkylamphetamines, MDMA and its analogues, on isolated rat hepatocytes. *Arch Toxicol.* 2009;83(1):69.
18. Beitia G, Cobreros A, Sainz L, Cenarruzabeitia E. Ecstasy-induced toxicity in rat liver. *Liver.* 2000;20(1):8–15.
19. Cadet J-L, Thiriet N, Jayanthi S. Involvement of free radicals in MDMA-induced neurotoxicity in mice. In: *Annales de medecine interne.* 2001. p. IS57-9.
20. Gudelsky GA, Yamamoto BK. Neuropharmacology and neurotoxicity of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine. In: *Drugs of Abuse.* Springer; 2003. p. 55–73.
21. Zhou J-F, Zhou Y-H, Zhang L, Chen H-H, Cai D. 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) abuse markedly inhibits acetylcholinesterase activity and induces severe oxidative damage and liperoxidative damage. *Biomed Environ Sci.* 2003;16(1):53–61.



وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی  
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان  
دانشکده پزشکی - آموزش بالینی

نمره نهایی دفاع از پایان نامه

**پایان نامه تحصیلی دکتر نفیسه صوری**

تحت عنوان: بررسی تاثیر مت آمفتامین بر خصوصیات هیستوپاتولوژیکی بافت کبد و پانکراس و میزان آنزیم های کبدی در  
موش های صحرایی نر بالغ

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی داخلی

در تاریخ 99/11/26 باحضور اساتید راهنما و اعضای محترم هیئت داوری دفاع و با میانگین نمره 20 مورد تایید  
قرار گرفت.

سمت	استاد راهنما
استادیار	دکتر علی سعیدپور پاریزی
سمت	اساتید مشاور
استادیار	دکتر علی اکبر خالصی
استادیار	دکتر بیژن احمدی

مهر و امضای مسئول شورای پژوهشی بالینی



مرکز آموزشی درمانی نهنس پور

صور تجلسه دفاع از پایان نامه

جلسه دفاع از پایان نامه خانم/ آقای نهنس پور دانشجوی دوره فیزیوتراپی دانشکده پزشکی

افضلی پور با عنوان

تاثیر سانس عضلات مری در برابری سانس در بیماران مبتلای به دیابت نوع ۲

در ساعت ۱۱ روز پنجشنبه تاریخ ۱۳۹۷/۱۱/۲۲ با حضور اعضای محترم هیئت مدیران و نماینده شورای پژوهشی

بالینی دانشکده پزشکی برگزار گردید.

سمت	نام خانوادگی	نمره (از بیست)	امضاء
استاد(ان) راهنما	<u>دکتر علی اصغر خانی</u>	<u>۲۰</u>	<u>دکتر علی اصغر خانی</u>
استاد(ان) مشاور	<u>دکتر علی اصغر خانی</u>	<u>۲۰</u>	<u>دکتر علی اصغر خانی</u>
عضو هیات داوران	<u>دکتر یزدان احمدی</u>	<u>۲۰</u>	<u>دکتر یزدان احمدی</u>
عضو هیات داوران	<u>دکتر یزدان احمدی</u>	<u>۲۰</u>	<u>دکتر یزدان احمدی</u>
عضو هیات داوران	<u>دکتر یزدان احمدی</u>	<u>۲۰</u>	<u>دکتر یزدان احمدی</u>
(نماینده شورای پژوهشی بالینی)	<u>دکتر یزدان احمدی</u>	<u>۲۰</u>	<u>دکتر یزدان احمدی</u>

پس از استماع مراحل اجرا و نتایج حاصله، پایان نامه با درجه عالی و نمره ۲۰ (از بیست) مورد تأیید قرار گرفت.

روال برگزاری جلسه دفاع از پایان نامه و صحت مدارک ارائه شده شامل خلاصه مقالات و مقالات استخراج شده از پایان نامه مورد تأیید

اینجانب دکتر یزدان احمدی نماینده شورای پژوهشی بالینی می باشد

مرکز آموزشی درمانی نهنس پور  
شماره ثبت: ۹۵۶۹۲  
تاریخ: ۱۳۹۷/۱۱/۲۲